

УДК 579.841.1:617-022:615.33.015.8

Оригінальні дослідження

О. М. Бєсєдін¹, С. О. Косульников², Л. М. Сторубель¹, С. І. Карпенко³, С. О. Тарнопольський²,
К. В. Кравченко², А. С. Кудрявцев¹, К. О. Синиця¹, Г. М. Пундік¹, Л. І. Карпенко¹

¹Комунальний заклад «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР

Дніпро, Україна

²Комунальний заклад «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»

Дніпро, Україна

³Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Дніпро, Україна

O. M. Besedin¹, S. O. Kosulnikov², L. M. Storubel¹, S. I. Karpenko³, S. O. Tarnopolsky²,
K. V. Kravchenko², A. S. Kudryavtsev¹, K. O. Sinitsa, G. M. Pundik¹, L. I. Karpenko¹

¹Municipal institution «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Clinical Hospital № 4» DRC

Dnipro, Ukraine

²Municipal institution «Dnipropetrovsk I. I. Mechnikov Regional Clinical Hospital»

Dnipro, Ukraine

³State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

Dnipro, Ukraine

ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНІ ІЗОЛЯТАМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA У ХВОРИХ ВІДДІЛЕННЯ ГНІЙНО-СЕПТИЧНОЇ ХІРУРГІЇ

Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* isolates in patients of Surgical Infections Department

Резюме

Визначена роль ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* серед збудників хірургічної інфекції у відділенні гнійно-септичної хірургії, за 2018 рік. Досліджено антибіотикорезистентність шпитальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* та визначені антибіотики з найбільшою ефективністю. Полірезистентними у матеріалі з ран виявилися майже половина культур *Pseudomonas aeruginosa* (19 штамів, 45,2%). Карбапенем резистентних *Pseudomonas aeruginosa* виявлено 47,1%. Із антибіотиків групи аміноглікозидів кращу чутливість показав тобраміцин (82,1%), амікацин був чутливим у половини протестованих мікроорганізмів (55,0%). Чутливість цефалоспоринові коливалася в діапазоні від 23,1% (цефоперазон), до 40,5% (цефтазідім). Не покращило ситуацію навіть використання захисної молекули сульбактаму 37,5% (цефоперазон/сульбактам). До фторхінолонів (ципрофлоксацин) чутлива третя частина бактерій. Високу антипсевдомонадну ефективність проявляли піперацилін з тазобактамом, фосфоміцин та колістин Е. Використання антисиньогнійного бактеріофагу було неефективним.

Ключові слова: шпитальні штами, антибіотикорезистентність, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

The role of *Pseudomonas aeruginosa* isolates among the pathogens of surgical infection in purulent-septic surgery department for 2018 is determined. Investigated the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* hospital strains and the most effective antibiotics were investigated. Poly resistant in wound material were almost half of the cultures of *Pseudomonas aeruginosa* (19 strains, 45,2%). Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* was found to be 47,1%. Of the aminoglycoside group antibiotics, Tobramycin (82,1%) showed the best sensitivity, Amikacin was sensitive in half of the microorganisms tested (55,0%). The sensitivity of cephalosporins ranged from 23,1% (Cefoperazone) to 40,5% (Ceftazidime). Even the use of the Sulbactam protective molecule did not improve the situation: 37,5% (Cefoperazone/Sulbactam). For fluoroquinolones (Ciprofloxacin) sensitive third part of bacteria only. Piperacillin with Tazobactam, Fosfomycin, and Colistin E showed a high anti-pseudomonad efficacy. The use of anti-diarrhea bacteriophage was ineffective.

Keywords: hospital strains, antibiotic resistance, *Pseudomonas aeruginosa*.

ВСТУП

Проблема резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів залишається однією з найактуальніших у світі. Вона стосується не тільки медичної галузі, а й суспільства в цілому та є постійно діючим фактором глобальної біологічної небезпеки. За даними Центру по контролю і профілактиці захворювань (CDC) США, антибіотикорезистентні інфекції вже вражають близько 2 млн осіб в рік. Складність та масштабність загрози підкреслює той факт, що у 2016 році ця проблема була розглянута на Генеральній Асамблеї ООН і вперше глави держав прийняли на себе зобов'язання вжити дії щодо боротьби з першопричинами розвитку стійкості до протимікробних препаратів відразу в цілій низці секторів, перш за все в сфері охорони здоров'я і сільського господарства [1]. У 2019 році в Україні прийнятий Національний план дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів. Проте його імплементація на рівні стаціонару дасть результати через деякий час, а враховуючи появу мультирезистентних та панрезистентних шпитальних штамів мікроорганізмів, діяти потрібно негайно.

В нашій державі у хірургічних стаціонарах стійкість до протимікробних препаратів є суттєвою проблемою при лікуванні. Це пояснюється кількома чинниками, одним з яких є на жаль, неідеальна законодавча база, що спрямована на подолання антибіотикорезистентності (наказ МОЗ України № 489/111 від 24.12.2002 р., наказ МОЗ України від 04.04.2012 № 236 «Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів», спільний наказ МОЗ України та НАМН України від 7.07.2012 р. № 500/42 – створено Науковий центр з моніторингу антибіотикорезистентності мікроорганізмів неспецифічних інфекційних захворювань органів дихання та ін.). Окрім цього важливим чинником, що сприяє розвитку антибіотикорезистентності є неадекватна антибактеріальна терапія лікарями усіх ланок та спеціальностей, що стосується, як вибору антибактеріального препарату так і способу введення та тривалості лікування, тощо. Відсутній регіональний перелік шпитальних штамів та їх чутливості. В багатьох стаціонарах відсутній мікробіологічний паспорт (локальний мікробіологічний моніторинг) шпитальних штамів, що дозволить аналізувати спектр збудників та на основі цього робити висновки щодо антибактеріальної терапії та санітарних заходів. Отже, проблема антибіотикорезистентності досить широка та різноманітна, шляхи подолання у кожного свої, єдиного підходу немає, успіхи у її вирішенні різні.

Американська організація інфекційних хвороб визначила 6 ключових проблемних з позицій

надмірної поширеності в стаціонарах і множинної стійкості до антибіотиків нозокоміальних патогенів, серед яких *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкоміцин-резистентний *Enterococcus faecium* і продукуючи бета-лактамази розширеного спектра ентеробактерії (переважно *Escherichia coli* і *Klebsiella spp.*) [1, 2]. Перше місце серед особливо небезпечних мікроорганізмів посідає *Pseudomonas aeruginosa*, це пояснюється внутрішньою нечутливістю патогена до широкого спектру протимікробних препаратів і швидкістю придбання додаткових механізмів стійкості, а також застосуванням антибактеріальних препаратів широкого спектру дії та дезінфектантів – «селективний пресинг» [3].

Госпітальні штами *Pseudomonas aeruginosa* є клінічно важливим патогеном, що викликає різноманітні інфекційні процеси, такі як інфекції шкіри та м'яких тканин, дихальних та сечовидних шляхів, парапротезну інфекцію, в деяких випадках, особливо у пацієнтів з імунними дефектами, може викликати інфекції кровообігу та сепсис. Це сприяє гнійно-некротичним ускладненням, подовженням строків стаціонарного лікування та додатковим економічними витратами.

Pseudomonas aeruginosa – це неферментуюча грам-негативна бактерія, яка повсюдно зустрічається в природному водному середовищі. Цей умовно-патогенний у відношенні до рослин, тварин, і людини мікроорганізм є основною причиною розвитку інфекції у госпіталізованих пацієнтів з порушеннями імунітету.

Всюдисущість, неймовірна пристосованість і природна стійкість до багатьох миючих, дезінфікуючих і протимікробних препаратів ускладнює боротьбу з паличкою синьо-зеленого гною в медичних закладах. Колонізуючі штами *Pseudomonas aeruginosa* зазвичай виявляються у відділеннях з тривалим перебуванням пацієнтів (наприклад, опікові відділення), де їх майже неможливо викоринити, використовуючи класичні заходи інфекційного контролю.

Pseudomonas aeruginosa володіє природною стійкістю до більшості протимікробних агентів, завдяки вибірковій здатності запобігати проникненню різних молекул через зовнішню мембрану.

До класів антибіотиків, які зберігають свою активність, відносяться деякі фторхінолони (наприклад, ципрофлоксацин і левофлоксацин), аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин, тобраміцин, і амікацин), деякі бета-лактами (піперацилін-тазобактам, цефтазидим, цефепім, імпіпенем, доріпенем і меропенем) і поліміксини (поліміксин В і колістин).

Стійкість *Pseudomonas aeruginosa* може розвиватися, за допомогою одного або декількох механізмів, в тому числі модифікації мішені дії протимікробних препаратів, активного виведення

антибіотику із клітини (ефлюкс), зниження проникливості зовнішніх мембран мікробної клітини та дії ферментів деградації. Стійкість може виникати при мутаційних змінах в геномі бактерії і за рахунок придбання плазмід, які несуть гени стійкості.

Занепокоєння викликає поява і розповсюдження штамів, які володіють множинною стійкістю до ліків (тобто стійких до трьох і більше класів антибіотиків, часто включаючи карбапенеми). Така стійкість частково пояснюється розповсюдженням карбапенемаз у цього виду бактерій. Особливе занепокоєння викликає стійкість до колістину, що допоки рідко зустрічається [4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Покращити результати лікування інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у хворих відділення гнійно-септичної хірургії шляхом аналізу антибіотикограм виділених культур та визначення ефективних антисиньогнійних антибіотиків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення проводили, за допомогою загальноприйнятого бактеріологічного дослідження – посіву матеріалу з ран на поживні середовища. Культури вивчали, за тинкторіальними, морфологічними та біохімічними властивостями. Для ідентифікації використовувалися комерційні поживні середовища та тест-системи. Дослі-

дження на чутливість культур до антимікробних препаратів проводили диско-дифузійним методом відповідно до регламентованого МОЗ України наказу від 05.04.2007 р. № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості до антибактеріальних препаратів» та з урахуванням клінічних рекомендацій «Європейського комітету по визначенню чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST)» [4, 5].

Перелік антибактеріальних препаратів для дослідження антибіотикочутливості *Pseudomonas aeruginosa* in vitro повинен включати цефтазідім, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, іміпенем, меропенем, доріпенем, піперацилін/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, так як саме він дозволяє виявити найчастіші фенотипи резистентності збудника. Проте це не завжди вдається зробити, адже відповідні диски іноді відсутні.

Для обробки отриманих результатів використовувались описові методи математичної статистики з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і комп'ютерної програми WHONET 5,6.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні гнійно-септичної хірургії у 2018 р. проведено 648 досліджень матеріалу з ран. У 14% посівів ріст був відсутній (90 проб), 86% посівів контаміновані мікроорганізмами, виділено 558 культур.

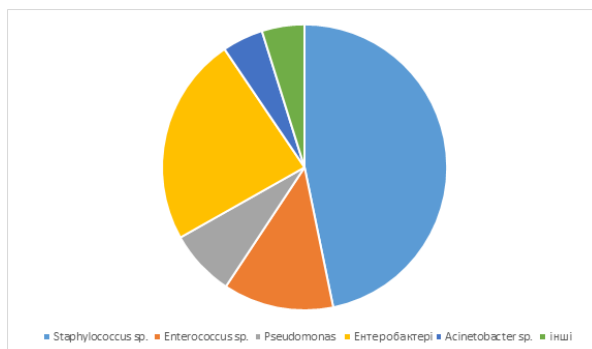


Рис. 1. Структура мікрофлори ран

Як видно із рисунка 1, *Pseudomonas aeruginosa* серед мікроорганізмів, виділених з ран у відділенні гнійно-септичної хірургії, знаходиться на третьому місці, за частотою виділення (42 ізоляти), що складає 7,5% (по Україні в хірургічних від-

діленнях 6,4%) від загальної кількості. Серед Гр-негативної флори паличка синьо-зеленого гною займає чільне місце. Розподіл виділених ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* наведений на рисунку 2.

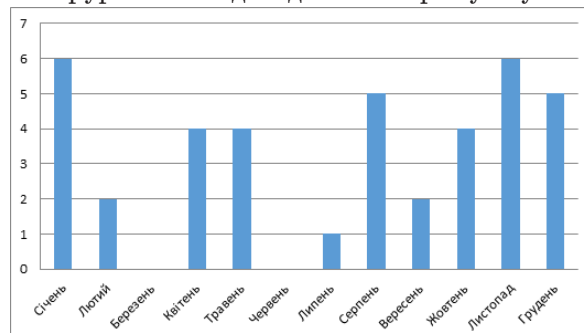


Рис. 2. Розподіл виділення *P. aeruginosa* за місяцями

За даними інформаційного бюлетеня ДУ «Центр Громадського здоров'я міністерства охорони здоров'я України» у 2017 р. при дослідженні матеріалу з ран у 20,5% було виявлено полірезистентні штами.

Серед усіх полірезистентних штамів, виділених з ран, в Україні переважали *Staphylococcus* – 36,1%, на другому місці *Pseudomonas aeruginosa* – 11,8%.

Множинна стійкість *Pseudomonas aeruginosa* визначається, як стійкість до

протимікробних препаратів із 3 і більше наступних груп: піперацилін-тазобактам, цефтазидим, фторхінолони, аміноглікозиди і карбапенеми [5, 6].

Антибіотикограма *Pseudomonas aeruginosa* в умовах нашого стаціонару визначалась до таких препаратів: амікацин, тобраміцин, цефтазідим, цiproфлораксацин, цефепім, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, імipенем, меропенем, цiproфлораксацин, фосфоміцин.

Таблиця 1

Результати дослідження чутливості *P.aeruginosa* до антимікробних препаратів

Назва антибіотика	Резистентних (%)	Помірно-чутливих (%)	Чутливих (%)
Амікацин	42,5	2,5	55,0
Тобраміцин	7,1	10,7	82,1
Цефтазідим	57,1	2,4	40,5
Цефепім	67,6	2,2	29,7
Цефоперазон	61,5	15,4	23,1
Цефоперазон/сульбактам	62,5	0	37,5
Імipенем	30,8	11,5	57,1
Меропенем	68,8	0	31,2
Цiproфлораксацин	63,4	4,9	31,7
Фосфоміцин	20,0	0	80,0

Полірезистентними (тобто, не чутливими до трьох і більше груп антибіотиків) у матеріалі з ран, які надходили на дослідження від пацієнтів відділення гнійно-септичної хірургії, виявилися майже половина культур *Pseudomonas aeruginosa* (19 штамів, 45,2%).

Карбапенем резистентних *Pseudomonas aeruginosa* виявлено 47,1% (в Україні, за даними бюлетеня ДУ «ЦГЗ МОЗУ» у 2017 р. 56,3%). Потрібно зауважити, що із групи карбапенемів краща чутливість спостерігається до імipенему (57,1%), меропенем був чутливим лише у третині випадків (31,2%). Із антибіотиків групи аміноглікозидів кращу чутливість показав тобраміцин (82,1%), амікацин був чутливим у половини протестованих мікроорганізмів (55,0%). Цефалоспорины показали ще гірші результати. Їх чутливість коливалася в діапазоні від 23,1% (цефоперазон) до 40,5% (цефтазідим). Не покращило ситуацію навіть використання захисної молекули сульбактаму – 37,5% (цефоперазон/сульбактам). До фторхінолонів (цiproфлораксацин) чутлива третина бактерій. Також слід констатувати той факт, що майже у всіх виділених штамів шпитальної *Pseudomonas aeruginosa* була чутливість до фосфоміцину, але відсутність ін'єкційної форми на фармацевтичному ринку України не дозволяє проводити прицільну антибактеріальну терапію. До 90% штамів *Pseudomonas aeruginosa* мали досить високу чутливість до піперациліну/та-

зобактаму.

В гемо культурі *Pseudomonas aeruginosa* була виявлена у чотирьох хворих. Один із них – пацієнт відділення гнійно-септичної хірургії. Культура чутлива до амікацину, гентаміцину, меропенему, фосфоміцину, цiproфлораксацин, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепім, цефтазідим, цефтазідим/клавуланат.

Ізоляти *Pseudomonas aeruginosa* у хворих відділення гнійно-септичної хірургії були не чутливі до антисиньогнійного бактеріофагу у 90% випадків.

Також у комплексі заходів з лікування пацієнтів із шпитальною інфекцією *Pseudomonas aeruginosa*, окрім вищезазначених схем антибактеріальної терапії, включали ультразвукову кавітацію ран, яку проводили апаратом Sorring Sonosa 180 з додаванням в кавітаційний розчин гентаміцину, застосування високоактивних антисептиків (гіпохлорид натрію, октенісепт тощо), переведенням, за можливістю хворих в режим амбулаторного лікування, бо це ізолює хворого від джерела інфекції та посиленню санітарних заходів у стаціонарі.

Таким чином застосування запропонованого підходу до лікування шпитальної інфекції *Pseudomonas aeruginosa* сприяло повній її ерадикації та потребувало додаткових хірургічних обробок ран, кількість яких становила $16,08 \pm 2,4$, додатковим бактеріологічним дослідженням ран, яких в середньому було $13,4 \pm 0,7$, а середня тривалість антибактеріальної тера-

пії складала $21,2 \pm 1,4$ дня.

ВИСНОВКИ

1. З урахуванням зростаючого значення полірезистентності нозокоміальних збудників у відділеннях гнійно-септичної хірургії абсолютно виправдана тактика деескалаційної терапії. Крім того, що деескалаційна стратегія антибактеріальної терапії є економічно вигідною, вона обмежує селективний пресинг і ймовірність супер інфікування іншими полірезистентними мікроорганізмами.

2. Слід надавати перевагу комбінації антибактеріальних препаратів над монотерапією.

3. У випадках ранової інфекції слід надавати

перевагу методу дослідження внутрішньотканинної інфекції, шляхом взяття біоптату з рани.

4. Рекомендована тривалість антибактеріальної терапії у хворих відділення гнійно-септичної хірургії у випадках інфекції шкіри та м'яких тканин має складати 14–21 день, у випадках інфекції кісток та суглобів – 45–50 діб, у випадках інфекції кровообігу – 14–21 доба.

5. Колістін на даний момент єдиний ефективний антисиньогнійний антибіотик та повинен використовуватися у випадках неефективності інших засобів, «терапії спасіння», при сепсисі. Обов'язкове адекватне дозування та тривалість антибактеріальної терапії колістіном. Це може сприяти зниженню ризику резистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance. Sixty-ninth World Health Assembly. Item 14.4 of the provisional agenda (A69/24 Add.1. Of May 13, 2016), http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_24Add1-ru.pdf.

2. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006;42 (5): 657–668. DOI: 10.1086/499819.

3. Poole K. Pseudomonas aeruginosa: resistance to the max. Frontiers in Microbiology. 2011; 2: 65. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00065.

4. Ministry of Health Protection of Ukraine. Order 05.04.2007 № 167. About the approval of the methodical instructions «Determination of microorganism sensitivity to antibacterial drugs», <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.

5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. Tables of boundary values for the interpretation of the values of the IPC and the diameters of zones of growth inhibition. Version 8.0, 2018, <http://www.eucast.org>.

6. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018, <http://www.eucast.org>.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2019